

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 狩野 洋輔

〔題名〕

Combined adjuvants of poly(I:C) plus LAG-3-Ig improve anti-tumor effects of tumor-specific T cells preventing their exhaustion (poly(I:C)とLAG-3-Igのアジュバント併用が腫瘍特異的T細胞疲弊を阻害し抗腫瘍効果を改善する)

[目的] がんワクチン療法は内因性の免疫システムを増強しがんを治療することが目的である。効果的ながんワクチンの開発において最も重要な項目の一つは、ワクチンの効果を最適化するアジュバントの選択である。本研究は、ペプチドワクチンのアジュバントとしてpoly(I:C)とLAG-3-Igの可能性とその抗腫瘍メカニズムの解析を目的とする。

[方法] P815を皮下接種し腫瘍を形成したDBA/2マウスに、腫瘍抗原であるP1Aに特異的なTCR遺伝子導入T細胞を輸注し、さらにアジュバント存在下でP1Aペプチドワクチンを皮下接種した。アジュバントはIFA、poly(I:C)、LAG-3-Ig、またはpoly(I:C)とLAG-3-Igの併用を実施し、抗腫瘍効果を比較検討した。抗腫瘍効果メカニズムの解析として腫瘍増殖とマウス生存率、腫瘍の免疫組織染色、T細胞のサイトカイン産生と免疫チェックポイント分子を検討した。

[結果] アジュバントとしてpoly(I:C)とLAG-3-Igを併用した群では、すべてのマウスで腫瘍が完全退縮した。一方、poly(I:C)群で腫瘍が退縮した1匹を除き、IFA、poly(I:C)、LAG-3-Ig群のその他のマウスは腫瘍増殖により死亡した。接種後21日目の腫瘍組織の免疫染色では、併用群にて著しい腫瘍細胞のネクロシスやT細胞の浸潤が認められた。また、腫瘍が消失した併用群のマウスは腫瘍接種から100日以上生存し、P815の再接種にも抵抗性であったことから、腫瘍特異的メモリー反応の誘導が確認された。また、抗腫瘍免疫応答のメカニズム解析では、併用群にて細胞増殖とTh1型サイトカイン産生の有意な増強が認められた。さらに、P1A特異的T細胞において免疫チェックポイント分子の発現低下が認められた。

[結論] poly(I:C)とLAG-3-Igの併用は腫瘍特異的T細胞の疲弊状態を解除し、細胞増殖とTh1型サイトカイン産生を増強することで、優れた抗腫瘍効果を誘導しうる有用性の高いアジュバントであることが示された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1441 号	氏 名	狩野 洋輔
論文審査担当者	主査教授	松山 弘泰	
	副査教授	玉田 耕治	
	副査教授	上山 吉哉	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Combined adjuvants of poly (I:C) plus LAG-3-Ig improve anti-tumor effects of tumor-specific T cells preventing their exhaustion (poly (I:C) と LAG-3-Ig のアジュバント併用が腫瘍特異的 T 細胞疲弊を阻害し抗腫瘍効果を改善する)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Combined adjuvants of poly (I:C) plus LAG-3-Ig improve anti-tumor effects of tumor-specific T cells preventing their exhaustion (poly (I:C) と LAG-3-Ig のアジュバント併用が腫瘍特異的 T 細胞疲弊を阻害し抗腫瘍効果を改善する)			
掲載雑誌名 Cancer Science			
第 卷 第 号 P. ~ (2016 年 4 月 掲載 <u>掲載予定</u>)			
(論文審査の要旨)			
<p>本研究はがんワクチンによる免疫誘導効果を最適化するアジュバントの開発を目的とし、免疫増強活性を有する poly (I:C) と LAG-3-Ig を併用する新規アジュバントを考案した。さらにこれを利用したがんワクチン治療の有効性とその抗腫瘍メカニズムの解析を行った。方法は P815 を皮下接種し腫瘍を形成した DBA/2 マウスに、腫瘍抗原である P1A 特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞の輸注とアジュバント存在下で P1A ペプチドワクチンを皮下接種した。アジュバントは IFA、poly (I:C)、LAG-3-Ig、または poly (I:C) と LAG-3-Ig の併用を実施し、抗腫瘍効果を比較検討した。抗腫瘍効果メカニズムの解析として腫瘍増殖と生存率、腫瘍の免疫組織染色、T 細胞のサイトカイン産生と免疫チェックポイント分子を検討した。結果は poly (I:C) と LAG-3-Ig の併用群のすべてのマウスで腫瘍が退縮した。一方、poly (I:C) 群で腫瘍が退縮した 1 匹を除き、その他の群のマウスは腫瘍増殖により死亡した。接種後 21 日目の腫瘍組織の免疫染色では、併用群にて著しい腫瘍細胞の壊死や T 細胞浸潤が認められた。また、腫瘍が消失した併用群のマウスは腫瘍接種から 100 日以上生存し、P815 の再接種にも抵抗性であったことから、腫瘍特異的メモリー反応の誘導が確認された。また、抗腫瘍免疫応答のメカニズム解析では、併用群にて細胞増殖と Th1 型サイトカイン産生の有意な増強が認められた。さらに、P1A 特異的 T 細胞において免疫チェックポイント分子の発現低下が認められた。</p> <p>以上から poly (I:C) と LAG-3-Ig の併用は腫瘍特異的 T 細胞の疲弊状態を解除し、細胞増殖と Th1 型サイトカイン産生を増強することで、優れた抗腫瘍効果を誘導しうる有用性の高いアジュバントである可能性が示された。よって学位論文として価値のあるものと認めた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			